

## MORFOGÉNESIS DEL TUBO NEURAL CAUDAL: MÉDULA ESPINAL

Jesús M. Rodríguez R.<sup>1</sup>

---

**RESUMEN:** Desde la línea primitiva y nodo, y por expresión de varios genes, aparecen varios morfógenos que inducen la formación de la notocorda en el mesodermo central dorsal: en ella se producen –al igual que en los primeros somitas- otros señalizadores que permiten al principio la diferenciación de ectodermo central dorsal en neuroectodermo –entre estomodeo y nodo- y luego la depresión central del mismo, la elevación de sus bordes laterales y el cierre en forma de tubo, iniciada a nivel cervical bajo y completada -en la cuarta semana- en sus neuroporos ubicados en ambos extremos. En esa neurulación primaria ocurren las primeras migraciones celulares y su diferenciación en diversas poblaciones neuronales definitivas; el tubo es recubierto por ectodermo; al formarse el segmento lumbosacro (neurulación secundaria) se fusiona al proximal, en la sexta semana de desarrollo. Simultáneamente también ocurren cambios en el interior del tubo mediados por morfógenos: aparecen los surcos limitantes a ambos lados del centro, el cual marca la frontera entre la diferenciación funcional motriz o placa basal (ventral) con su piso, y la sensitivo-sensorial o placa alar (dorsal) con su techo, por tal razón los centros y vías motrices medulares son anteriores, los núcleos sensitivos se ubican atrás y las células vegetativas o autonómicas tendrán sus cuerpos neuronales junto al citado surco.

**PALABRAS CLAVE:** Biología del desarrollo, Tubo neural. Médula espinal.

**ABSTRACT:** From the primitive line and node, and by expression of several genes, several morphogens appear that induce the formation of the notochord in the central dorsal mesoderm: in it, as in the first somites, other markers are produced that allow the differentiation of dorsal central ectoderm in neuroectoderm -between stomodeum and node- and then the central depression of the same, the elevation of its lateral edges and the tube-shaped closure, started at the lower cervical level and completed upon closing -in the fourth week- its neuropores located at both ends. In this primary neurulation, the first cellular migrations occur and their differentiation into diverse definitive neuronal populations; the tube is covered by ectoderm; When the lumbosacral segment is formed (secondary neurulation); it merges with the proximal segment in the sixth week of development. During neurulation, changes also occur inside the tube, mediated by morphogens: the limiting grooves appear (in the center) that run through it, which marks

*the border between the functional differentiation of the motor or basal plate (ventral) and the sensory-sensory or alar plate (dorsal), for this reason the medullary motor pathways are anterior, the sensitive nuclei are located behind and the vegetative or autonomic cells will have their centers next to the aforementioned groove.*

**KEY WORDS:** *Developmental biology, neural tube, spinal cord.*

## INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso, por motivos morfológicos, clínicos y de enseñanza, se divide en: central – con el encéfalo dentro de la cavidad craneana, y la médula espinal en el interior del raquis o columna vertebral-, periférico (nervios craneales y raquídeos) y vegetativo o autónomo (simpático y parasimpático). El encéfalo está constituido por los hemisferios cerebrales, diencefalo, cerebelo y tallo, todos derivados de las tres vesículas cerebrales primarias (Ver Fig. 1).



**Figura 1.** Material Cadavérico. Cara lateral del encéfalo: hemisferios cerebrales (superior), cerebelo (posteroinferior) y tallo encefálico (anterior al cerebelo).

**Fuente:** Elaboración propia.

Entre la segunda y tercera semana posterior a la fecundación, del mesodermo o tercera capa celular formada durante la gastrulación –llamándose ahora fase de *disco germinativo trilaminar*- se condensa su porción posterior, debajo de la línea primitiva, aparecen entonces complejos proteicos guías en la conformación espacial interna del nuevo ser, gene-dependientes: T, HNF-3beta y sobre todo del gen CHRD –cordina- ubicado en la parte inferior del cromosoma 3 en el locus q27, el gen NOG del cromosoma 17 locus q22 o el gen Nodal del cromosoma 10 locus q22 <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Médico Cirujano. Especialista en Neurocirugía. Profesor Asociado. Cátedra de Neuroanatomía. Director de la Escuela de Medicina “José María Vargas”. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Esto resulta en la producción de morfógenos (señalizadores) algunos de los cuales ya han actuado en el período preembrionario, pero que por *empalme alternativo* –con conservación o no de intrones– puede una misma codificación de ADN formar hasta cuatro tipos de productos finales según influencia del medio y del tiempo, gracias a la metilación de ese mismo ADN <sup>2</sup>; según el momento, se unen a otros pudiendo antagonizarlos temporalmente, ahora son producidos también en el nodo de la línea primitiva, y en la notocorda. Para éstos conceptos citados y posteriores, véanse artículos “Morfogénesis preembrionaria”, del autor, publicado en Vitae Academia Biomédica Digital, N° 67 julio-septiembre 2016, y “Morfogénesis embrionaria somítica y faríngea: cara y cuello”, ídem, en Acta Odontológica Venezolana, Vol. 56, N° 1 año 2018.

Los morfógenos aludidos son las proteínas: cordina, nodal, nogina y folistatina; inhiben al inductor de formación de epidermis a partir de ectodermo: el complejo proteínico morfogénico óseo (BMP), cuyas proteínas tipo 1 al 7 son también osteoinductivas ventrales

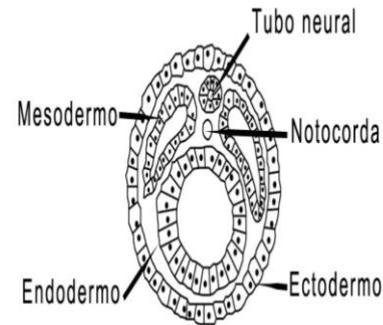
embrionarias, más abundantes los tipo 2 y 4; la BMP4 según su concentración en el medio, inducirá también a la formación muscular, ósea, urogenital o hematológica <sup>3</sup>.

La *cordina*, formada en la porción ventral -y antes presente en gastrulación, formación de línea primitiva y nodo- se une o no según el momento a otros morfógenos como el citado BMP, para así inhibir el desarrollo del mesodermo ventral y la aparición de epidermis, ahora induce al del dorso embrionario y de placa neural <sup>4-6</sup>. La *nodal* que también bloquea a BMP2 y 4, transfiere señales entre nodo y mesodermo extraaxial para organizar la lateralidad adecuada durante el desarrollo, ayuda también en la supervivencia de células madre <sup>7-15</sup>.

La *nogina* por su efecto pleiotrópico crea gradientes morfogénicos, se le involucra en desarrollo del mesodermo dorsal, inducir al ectodermo de esa zona a formar la placa neural, cierre del tubo neural y tardíamente, en artrogénesis sobre todo manual y craneal, al igual que la cordina, ayuda en la correcta ubicación de estructuras que se van formando, como la orientación axial somítica al

inhibir temporalmente a las citadas proteínas BMP4 y BMP2<sup>16-19</sup>. La *folistatina*, también de procedencia del nodo, es inhibidora de BMP4 y de la hormona folículoestimulante o FSH, antagoniza a la miostatina que, como lisante de fibras musculares, regula el desarrollo muscular<sup>20</sup>.

La presencia de esos cuatro morfógenos dorsalizantes –y de Wnt y Notch- permiten que se forme en el mesodermo dorsal central intraembrionario un axis primitivo dorsal o *notocorda* –placa que luego se tuneliza- de células epiblasticas que migran desde el nodo hasta la parte más craneal del embrión; ella ayuda en la orientación del axis anteroposterior; la orientación centro-bilateral embrionario es parte de funciones de genes homeóticos Hox que se expresan en la notocorda para formar ese eje. Actúa induciendo a la diferenciación del neuroectodermo –segregando Shh o Sonic hedgehog- y de los esclerotomas de los somitas, éstos forman entonces a lengua, axis y extremidades; después la notocorda desaparece por apoptosis, excepto una pequeña parte que persiste en el interior del disco intervertebral<sup>21</sup> (Ver Fig. 2).



**Figura 2.** Anterior a notocorda: endodermo, posterior: ectodermo, a los lados: mesodermo. Inspirado en dibujos de literatura previa.

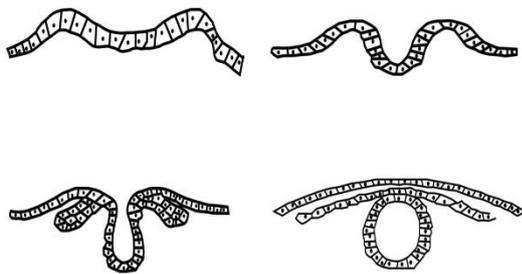
**Fuente:** Elaboración propia.

## DESARROLLO

### Tubo neural

En el día 16 o 17 el ectodermo se engruesa en su parte centromedia sobre *notocorda*, ésta libera proteínas de bajo peso molecular en el medio extracelular que funcionan como inductores de formación de la *placa neural* o *neuroectodermo*, entre la membrana bucofaríngea (endodérmica) y el nodo, sus células luego se diferencian en neuroblastos o células nerviosas primitivas<sup>22, 23</sup>. En este proceso, actúan los citados morfógenos cordina, nogina y nodal que bloquean temporalmente a BMP2 y 4 cuya acción es que el ectodermo forme epidermis, *de otro modo, no aparecería la placa neural*; ella se deprime en su centro en toda su extensión: es el *surco neural*,

levantándose sus lados como *pliegues neurales* en parte por elevaciones laterales y profundas de la notocorda en dirección dorsal y medial; esos pliegues se contactan y unen –bajo el ectodermo-, formando –desde el día 19, con el embrión midiendo 1,5 mm)- un *tubo neural* en su dorso, con una cavidad ventricular central al principio estrecha; este proceso se denomina *neurulación primaria*, básico para formación de circuitos neurales <sup>20, 24-26</sup> (Ver Fig. 3).



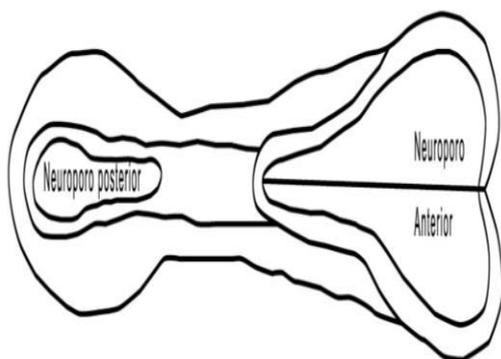
**Figura 3.** Esquema. Ectodermo (arriba Izq.), engrosado, se hunde en la mitad y se cierra como cilindro recubierto por piel, con pliegues fuera (abajo Der.).  
**Fuente:** Elaboración propia.

El tubo está constituido por una capa celular *neuroepitelial* cilíndrica pseudoestratificada que rodea a una cavidad central, al formarse en esta primera los *neuroblastos* o neuronas primitivas y migrar por encima, forman la segunda capa o *del manto*, que luego se organiza en células con

función motriz adelante (ventrales) y con función sensitiva atrás (dorsales); también forma a los glioblastos que van a formar junto a las fibras de neuroblastos a la tercera capa o *marginal*; los neuroblastos originan neuronas y los glioblastos a astrocitos (que formarán la barrera hematoencefálica) y –mediado por morfógeno Shh- a los oligodendrocitos (que formarán la mielina) <sup>27</sup>. Las últimas células en diferenciarse son las endoteliales, que rodean al neurocele o cavidad central. Cada segmento cerrado se aleja de la superficie siendo recubierto por ectodermo y rodeado por mesodermo en toda su periferia, inicia su cierre en el cuello embrionario, progresando luego en dirección craneal (futuro encéfalo) y caudal (futura médula espinal) simultáneamente, por eso lo primero en formarse es la médula espinal cervical.

Hay varias teorías que explican el orden de ese cierre: una que lo hace en forma continua desde el centro del surco neural, simultáneo y bidireccional, otras que suponen sitios múltiples de inicio del cierre empezando en el área occipitocervical alta, luego en el área

mesencéfalo y telencefalo, y finalmente en médula dorsal alta y lumbar baja (*neuroporos*); otra teoría igual de varios sitios, explica inicio cervical con trayecto caudal, luego en mesencéfalo bidireccionado hacia apical y hacia rombencéfalo, y después en prosencéfalo, es decir que se cierra primero el neuroporo craneal; otra teoría incluye un sexto sitio de inicio en médula dorsal media <sup>28-32</sup>. El tubo cierra a nivel cefálico la abertura apical o *neuroporo anterior* en el día 24-25 (*lámina terminalis* del adulto) y a nivel caudal el *neuroporo posterior* entre los días vigésimo sexto a vigésimo octavo (recorrido más largo); esos agujeros comunican con la cavidad amniótica <sup>33-35</sup> (Ver Figs. 4 y 5).

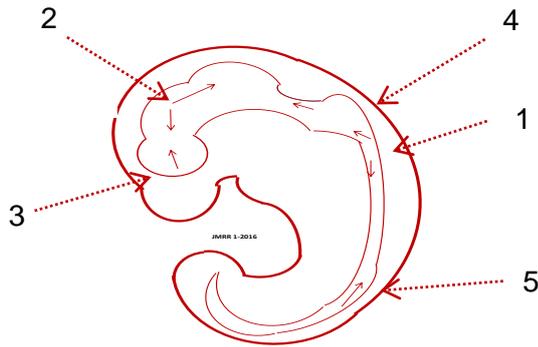


**Figura 4.** Esquema clásico de cierre del tubo neural desde la mitad hacia sus extremos o neuroporo anterior (derecha), y neuroporo posterior (izquierda, de menor tamaño).

**Fuente:** Elaboración propia.

La cresta neural dará origen a varias células del Sistema Nervioso Periférico; ella tiene cuatro segmentos (craneal, vagal, tronco y sacro, todos con sus morfógenos inductores); las del tronco migran ventral y dorsolateralmente desde el tubo neural dando origen entre otras, a las células melanocíticas y Schwann: en ambas, el factor de transcripción SOX 10 activará al gen Pax 3, y a la vez, el morfógeno Notch promoverá diferenciación glial <sup>36</sup>. Aunque no forma parte de esta revisión, se recomienda revisar trabajos sobre la relación entre cresta neural y cáncer; entre los que se incluyen los realizados por Gallik, K. *et al* (Gallik, K; Treffya, R; Nacke, L; Kamil; Hasan, K; Rochab, M; Green-Saxenaa, A; Saxenaa, A; Amkur. Neural crest and cancer: Divergent travelers on similar paths Kristin L. Mechanisms of Development 148 (2017) 89–99); y Stemple, D. (Structure and function of the notochord: an essential organ for chordate development. Development 2005;132(11):2503-2512).

El cierre de los neuroporos coincide, en el caso del anterior (día 25), con presencia de entre 18 y 20 somitas, y el posterior (día 27), con



**Figura 5.** Dibujo señalando secuencia numerada de cierre del tubo y dirección de progresión.

**Fuente:** Elaboración propia.

la del par somítico N° 25. De las partes externas y elevadas de pliegues neurales (*crestas*) migran cercanamente grupos de neuroblastos para formar ganglios de las futuras raíces espinales posteriores y del sistema autonómico -raquídeos y de nervios craneales-; de allí también provienen las membranas protectoras cerebrales más internas o *leptomeninges*, odontoblastos y médula suprarrenal; igualmente dan origen al *área anterior de la hipófisis* que deriva de las células ubicadas junto al *estomodeo*. Parte de los ganglios craneales se forman también por placodas o acúmulos neuronales que hacia allí migran <sup>36,37</sup>. En la diferenciación celular de las crestas

neurales –como en la del tubo- participan factores hormonales de crecimiento, y en su migración participan factores de adhesión, de transcripción, de la matriz intercelular y de nuevo hormonales procedentes de los primordios viscerales endodermales en desarrollo simultáneo, y otras señales bioquímicas originadas en la propia cresta, en los somitas y en los vasos primitivos <sup>38-41</sup>. La *neurulación secundaria* que ocurre el día 26 forma los segmentos sacrocoxígeos medulares – cono, filo terminal y ventrículo terminal-, que luego se unen a los restantes segmentos medulares primitivos torácico y cervical surgidos al inicio del cierre del tubo <sup>42-46</sup>. Como todas estas estructuras se ubican en el dorso embrionario se dice que son producto de *inducción dorsal* bajo control genético <sup>47</sup> (Ver Fig. 6).

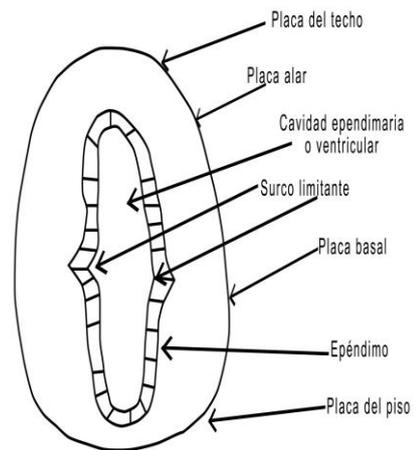
Un *surco limitante* aparece en la 4ª semana en medio de la pared lateral del tubo neural recorriéndolo a cada lado longitudinalmente, llamándose *placa alar* o sensitiva a las células ubicadas posteriormente –arriba- y *placa basal* o motriz a las anteriores o ventrales –abajo-: en la médula espinal formarán a las *astas posteriores* y *anteriores*



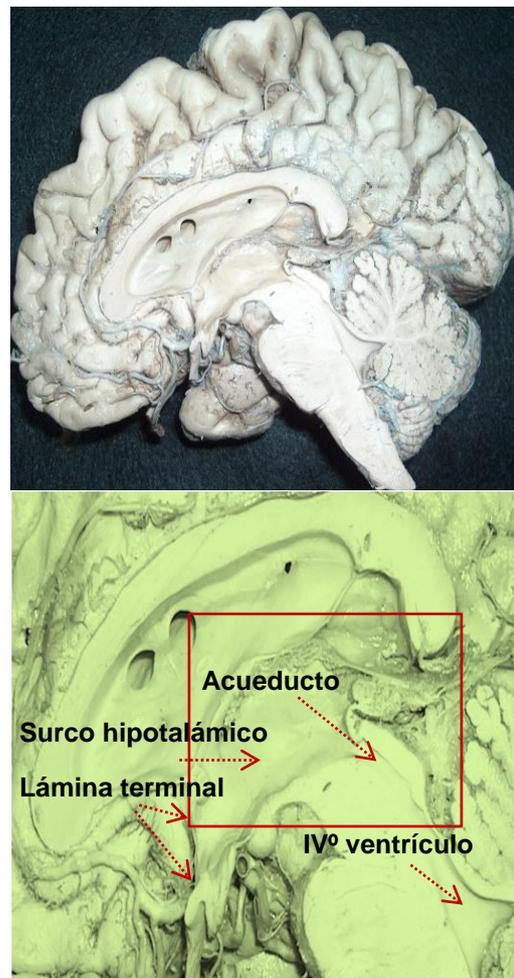
**Figura 6.** Material Cadavérico. Neurulación secundaria: como medular (llave) y filo terminal (flecha).  
**Fuente:** Elaboración propia.

respectivamente, con las mismas funciones derivadas de las ya citadas placas.

En la parte anterior o cerebral del tubo y en la caudal o medular del mismo, un adelgazamiento anteroinferior y medio de la placa basal forma la *placa del piso* (por acción de la proteína Shh segregada por la notocorda), y en la alar a la *placa del techo*; la primera junto con notocorda actúan como inductores de diversificación celular <sup>48</sup>. En el adulto el surco persiste, dando origen al *IV ventrículo* y al *acueducto cerebral*, y su segmento final al *surco hipotalámico* en el diencéfalo <sup>49-54</sup> (Ver figuras 7 y 8).



**Figura 7.** Esquema que muestra la organización del tubo neural.  
**Fuente:** Elaboración propia.



**Figura 8.** Material Cadavérico. Encéfalo sagital medio. Estructuras definitivas del surco limitante y del neuroporo anterior.  
**Fuente:** Elaboración propia.

### **Médula espinal**

La médula espinal es el producto de la parte inicial de la *neurulación primaria* (cierre del tubo neural en sus primeros días) ya descrito, y un proceso caudal al principio separado, la *neurulación secundaria*, en la cual intervienen tanto células neuroepiteliales como mesodérmicas, las cuales al principio constituyen un acúmulo heterogéneo pero que se van organizando a inicios de 5ª semana siguiendo influjo de morfógenos, alrededor de una cavidad central; luego se van diferenciando (5ª y 6ª semanas) con simultánea etapa de apoptosis de células que no han alcanzado la ubicación genéticamente prevista y que permite la formación del cono, nervios de cauda equina y filo terminal que fijará la médula primitiva al cóxis cuando éste se forma pero que durante un tiempo será lo suficiente elongable como para permitir el crecimiento medular y vertebral.

Al final de la 6ª semana se une este segmento al originado previamente por neurulación primaria. Los morfógenos actuantes en el cierre del tubo para activación de factores de transcripción son:

factor de crecimiento fibroblástico (FGF) para células progenitoras, y para la especificación neuronal: sonic hedgehog (SSH) de placa del piso, proteínas morfogénicas óseas (BMPs), Wnts (de placa del techo) y ácido retinoico. Tanto FGF, ácido retinoico y TGFs beta conducen la expresión de genes Hox según nivel medular: para el cervical serán Hox 4 al 8, para torácico el 8 y 9 y para lumbar del 10 al 13; el ácido retinoico ayuda en la parte cervical y el morfógeno GDF11 (de la familia TGF beta) contribuye en la parte lumbar<sup>47</sup>. El surco limitante, presente desde la 4ª semana, separa las células con función sensitiva hacia el dorso, en forma de barra oblicua hacia afuera desde la cavidad central: son las *astas posteriores*; las motrices lo hacen también desde el centro hacia adelante y afuera: *astas anteriores*; de allí la forma de "H" estilizada en el centro de la médula espinal; una pequeña porción de las motrices migran un poco hacia el surco limitante en el centro del dorso embrionario conformando las astas laterales torácicas con función autonómica (control visceral); de la cresta neural algunas células migran hacia el endodermo cercano, conforman ganglios e inician la

producción de catecolaminas como parte de su función vegetativa simpática.

Se van estableciendo los territorios de inervación medular en segmentos o niveles: ocho cervicales, doce torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y cuatro coxígeos. Al aparecer la columna vertebral, ésta crecerá más que la médula (45 cm ésta vs 72 cm aquélla), por lo que los segmentos óseos vertebrales no coincidirán con los medulares a medida que transcurre el neurodesarrollo; al tercer mes de gestación ocupa todo el conducto espinal, al 6º mes solo llega hasta el primer segmento sacro vertebral, al nacer el cono ya va por L-3 y en adulto, se ubica entre L-1 y L-2 <sup>34</sup>.

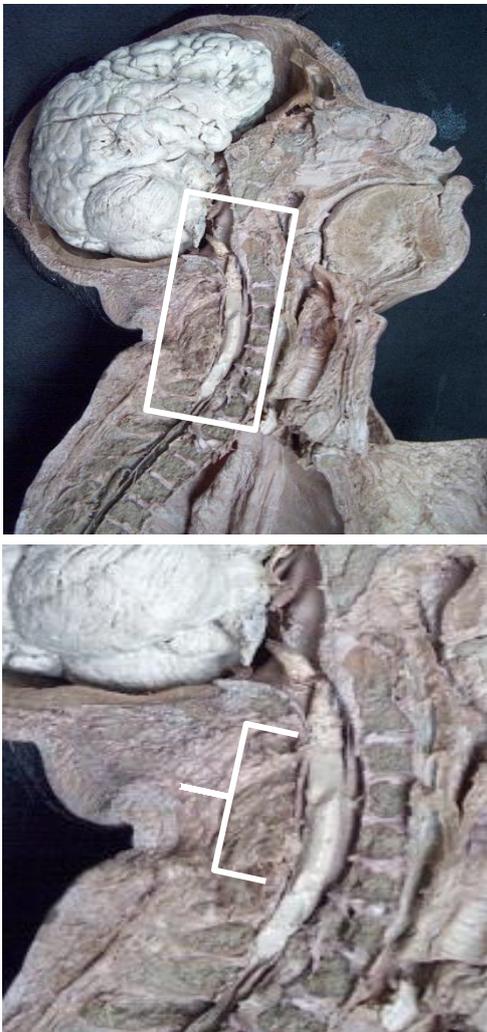
La cavidad central espinal es abierta en sus segmentos caudales proximal y distal y se continúa con la del resto del tubo en sus segmentos apicales anteriores. Parte del líquido cefalorraquídeo, de origen ependimario, inicia su producción a partir de la 6ª semana. La médula se recubre de membranas protectoras, la más externa o duramadre es mesodérmica, la más interna proviene de células de la cresta, es la leptomeninge, que se desdobra en

dos definitivas: aracnoides o intermedia y piamadre o interna, con trabeculaciones comunicantes entre ellas a lo largo de todo el trayecto del sistema nervioso central o *espacio subaracnoideo*, ocupado por el líquido citado.

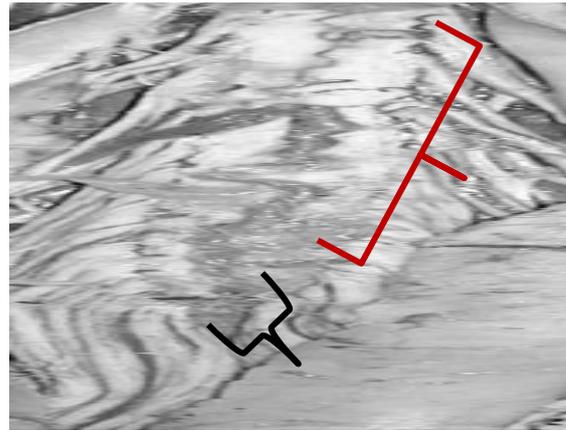
Como consecuencia de las necesidades de mayores acúmulos de células para inervar las emergentes extremidades, ocurre al 4º mes una proliferación de ellas a nivel medular cervical medio y bajo, concretamente entre los segmentos cervical 3 hasta torácico 2 para miembros superiores, y entre nivel medular torácico nueve hasta el lumbar doce para los inferiores: son las *intumescencias* superior e inferior respectivamente.

Comparando las áreas grises medulares con las del encéfalo, las primeras tienden a raramente presentar malformaciones, debido principalmente a que se originan como resultado de migraciones celulares no radiales para su ubicación definitiva, y además las distancias son mucho más cortas desde su origen subventricular <sup>55</sup>. Luego aparecen en la superficie de la médula espinal varias depresiones longitudinales: una a lo largo de la parte central de su cara anterior

(surco medio anterior), otra en la cara posterior (surco medio posterior) y al emerger las raíces nerviosas anteriores y posteriores (ambas una a cada lado) lo hacen a través de los respectivos surcos colaterales anteriores y posteriores. (Ver Figs. 9 y 10). La mielinización ocurre entre 4<sup>o</sup> mes y primeros años postnatales <sup>48</sup>.



**Figura. 9.** Material Cadavérico. Médula espinal. Neurulación primaria: intumescencia cervical (llave).  
**Fuente:** Elaboración propia.



**Figura 10.** Material Cadavérico. Médula espinal. Señalizadores: neurulación 2<sup>ria</sup>: intumescencia lumbar (arriba) y cono (abajo).

**Fuente:** Elaboración propia.

Las raíces nerviosas anteriores y posteriores van emergiendo a los lados de la médula espinal conformando los nervios raquídeos del sistema nervioso periférico, al principio éstos surgen horizontales pero al crecer tanto médula como columna vertebral (y ésta más que aquélla), los trayectos se van tornando oblicuos hacia abajo a medida que el nivel medular considerado sea inferior, por eso, los nervios cervicales se disponen casi horizontales, los torácicos más angulados hacia abajo y los lumbosacros más verticales que oblicuos, conformando debajo del cono el haz conocido como *cauda equina*.<sup>20</sup> (Ver Fig. 11).



**Figura 11.** Material Cadáver. Cauda equina (llave), filo (flecha) y cono (óvalo).

**Fuente:** Elaboración propia.

Multitud de otros morfógenos participan en estos cambios: Pax3, Pax6 y 7, Msx1 y Msx2 en la inducción, luego los Pax y Msx deben ser inhibidos en la parte ventral del tubo por Shh notocordal para que se pueda diferenciar la placa del piso –luego la propia placa del piso produce Sonic hedgehog (Shh) para la diferenciación de células motrices-; BMP 4 y 7 interactúan con los Pax para formar las placas alares en la parte dorsal – éstas a su vez producen ambas proteínas morfógenas que participan en la diferenciación de células sensitivas-; las netrinas hacen posible la formación de la comisura blanca; en la diferenciación celular participa activamente también el morfógeno receptor Notch <sup>56,57</sup> .El número total de neuronas no solo es

regido por funcionalidad, sino, tempranamente, por apoptosis de estirpes más primitivas <sup>58-61</sup> . Lo complejo de este proceso explica el porqué de sus frecuentes malformaciones, de un tejido que deriva, como la epidermis, de ectodermo; de hecho, genes de factores de transcripción del tipo grainyhead-like (grhl) –que también actúan en la porción más craneal del tubo, en la epidermis y a nivel intestinal, biliar y pulmonar- son esenciales para el cierre del tubo en los neuroporos, otros genes y morfógenos que permiten la transición de células primitivas a sus formas definitivas gliales, mediados por factores de transcripción NF1 A y B, que a su vez provocan la expresión del factor NFX que conduce a la parte final de gliogénesis <sup>62-66</sup> .

## CONCLUSIONES

El período embrionario abarca desde la segunda y media semanas luego de la fecundación hasta la octava. En sus primeros días, y ya como disco germinativo trilaminar alargado, con una línea primitiva central y un nodo, por acción de varios genes aparecen los morfógenos (cordal, cordina, nogina,

folistatina) se estructura la notocorda en el mesodermo central dorsal: en ella se producen –al igual que en los primeros somitas- otros morfógenos similares a los conocidos ya en el período preembrionario (como el SHH), que inducen al principio la diferenciación de ectodermo central dorsal en neuroectodermo –entre estomodeo y nodo- y luego la depresión central del mismo, la elevación de sus bordes laterales y la obliteración en forma de tubo, esa tunelización se inicia a nivel cervical bajo y se completa al cerrarse –en la cuarta semana- sus neuroporos ubicados en ambos extremos: es la neurulación primaria, en la cual ocurren las primeras migraciones celulares neurales y su diferenciación en diversas poblaciones neuronales definitivas; cada segmento cerrado (tubo) es recubierto por ectodermo; la neurulación secundaria se refiere al tubo neural distal que forma los segmentos torácico bajo y lumbosacro de la médula espinal, uniéndose ambos segmentos en la sexta semana de desarrollo.

Durante la neurulación también ocurren cambios en el interior del tubo: aparecen los surcos limitantes (en el centro) que lo recorren

completo, el cual marca la frontera entre la diferenciación funcional motriz o placa basal (ventral) y la sensitivo-sensorial o placa alar (dorsal), por tal razón las vías motrices medulares son anteriores, los núcleos sensitivos se ubican atrás y las células vegetativas o autonómicas tendrán sus centros junto al citado surco.

Más tardíamente, a fines del cuarto mes, al inervarse prolíficamente las extremidades – que han emergido al final del 2º mes- se muestran las dos intumescencias medulares (cervical y lumbar) como expresión del gran acúmulo de cuerpos neuronales allí. La cantidad de morfógenos y genes involucrados evidencia lo complejo de este proceso de desarrollo del tubo neural en su porción centro-caudal o médula espinal, y explica el porqué de la relativa alta frecuencia de malformaciones (menores en su mayoría, por fortuna) en el raquis humano.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Profesora Ingrist Alemán, Jefe de Cátedra de Bioquímica, Coordinadora Académica de la Escuela de Medicina “José María Vargas”, creadora de todos las

figuras digitales incluidas en este artículo.

## REFERENCIAS

1. Heather J, Chain B. The sequence of sequencers: the history of sequencing DNA. *Genomics* 2016; 107(1): 1-8.
2. Rojas M, Signore I, Mejías R. Morphogens during embryonic develop of vertebrates. *Int J Morphol* 2014; 32(1): 319-326.
3. Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8 (6): a021899. Doi: 10.1101 / cshperspect.a021899.
4. Mulloy B, Rider C. Proteína morfogenética ósea y familias de citocinas del factor de diferenciación del crecimiento y sus antagonistas de proteínas. *Chemical Diary* 2010; 429 (1): 1-12. DOI: 10.1042 / BJ20100305
5. Sánchez C, Pimenta C, Rosa J, Valer J. Interacción entre las BMP y las especies reactivas de oxígeno en la señalización celular y la patología. *Biomoléculas* 2019; 9(10). DOI: 10.3390 / biom9100534
6. Troilo H, Zuk A, Tunnicliffe R, Wohl A, Berry R, Collins R, et al. Nanoscale structure of the BMP antagonist chordin supports cooperative BMP binding. *PNAS* 2014; 111 (36): 13063-13068. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404166111>
7. Strizzi L, Postovit L, Margaryan N, Seftor E, Abbott D, Seftor R et al. Emerging roles of nodal and Cripto-1: from embryogenesis to breast cancer progression. *Breast Disease* 2008; 29: 91–103.
8. Williams M, Solnica-Krezel L. Nodal and planar cell polarity signaling cooperate to regulate zebrafish convergence and extension gastrulation movements. *Life* 2020; DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.54445>
9. Shen M. Nodal Signaling: development and regulation. *Development* 2007 March; 134 (6): 1023–1034
10. Soh G, Pomreinke A, Müller P. Integration of nodal and BMP signaling by mutual signaling effector antagonism. *Cell Reports* 2020; 31(1): 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.051>
11. Schier A. Nodal morphogens. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1 (5): a003459.
12. Schweickert A, Ott T, Kurz S, Tingler M, Maerker M, Fuhl F. Vertebrate left-right asymmetry: What can nodal cascade gene expression patterns tell Us? *J Cardiovasc Dev Dis* 2018; 5 (1). <https://doi.org/10.3390/jcdd5010001>
13. Lanza A, Seaver E. Functional evidence that Activin/Nodal signaling is required for establishing the dorsal-ventral axis in the annelid *Capitella teleta*. *Development* 2020; 147 (dev189373): 1-15. doi:10.1242/dev.189373

14. Vallier L, Reynolds D. Nodal inhibits differentiation of human embryonic stem cells along the neuroectodermal default pathway. *Dev Biol* 2005; 275 (2): 403–421
15. Vallier L, Alexander M. Activin/Nodal and FGF pathways cooperate to maintain pluripotency of human embryonic stem cells. *J Cell Sci* 2006; 118 (Pt 19): 4495–4509.
16. Chien S, Tsai C, Liu S, Huang C, Lin T, Yan Y. Noggin inhibits IL-1 $\beta$  and BMP-2 expression, and attenuates cartilage degeneration and subchondral bone destruction in experimental osteoarthritis. *Cells* 2020. Doi: 10.3390/cells9040927
- Marcelino J, Sciortino C. Human disease-causing NOG missense mutations: effects on noggin secretion, dimer formation, and bone morphogenetic protein binding. *Procs Nat Acad Sci USA* 2001; 98 (20): 11353-11358.
17. McMahon J, Takada S. Noggin-mediated antagonism of BMP signaling is required for growth and patterning of the neural tube and somite. *Genes Develop* 1998; 12 (10): 1438–1452.
18. Groppe J, Greenwald J. Structural basis of BMP signalling inhibition by the cystine knot protein Noggin. *Nature* 2002; 420 (6916): 636–642.
19. Li W, LoTurco J. Noggin is a negative regulator of neuronal differentiation in developing neocortex. *Dev Neurosc* 2000; 22 (1-2): 68–73.
20. Tosches MA. Developmental and genetic mechanisms of neural circuit evolution. *Dev Biol* 2017; 431(1): 16-25.
21. Neitzel L, Spencer Z, Nayak A, Cselenyi C, Benchabane H, Youngblood C, et al. Developmental regulation of Wnt signaling by Nagk and the UDP-GlcNAc salvage pathway. *Mechanisms of Development* 2019; 156: 20-31. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2019.03.002>
22. Dhawan V, Kapoor K, Singh B, Kochhar S, Sehgal A, Dada R. Split notochord syndrome. A rare variant. *J Pediatr Neurosci* 2017; 12: 177–179.
23. Takemoto T, Uchikawa M, Kamachi Y, Kondoh H. Convergence of Wnt and FGF signals in the genesis of posterior neural plate through activation of the Sox2 enhancer N-1. *Development* 2006; 133:297–306.
24. Eibach S, Moes G, Hou Y, Zovickian J, Pang D. Unjoined primary and secondary neural tubes: junctional neural tube defect, a new form of spinal dysraphism caused by disturbance of junctional neurulation. *Childs Nerv Syst* 2017; 33: 1633–1647.
25. Malik A, McNeely D. Junctional neural tube defect: a supporting case report. *Childs Nerv Syst* 2018; 34(8): 1447–1448.
26. Oh S, Huang X, Chiang C. Specific requirements of sonic hedgehog signaling during oligodendrocyte

- development. *Dev Dyn* 2005; 234(3): 489-496.
27. Hiatt S, Thompson M, Prokop J, Lawlor J, Gray D, Bebin E et al. Deleterious Variation in BRSK2 Associates with a Neurodevelopmental Disorder. *Am J Hum Gen* 2019; 104(4):701-708.
28. Ahmad F, Dwarakanath S. Multiple neural tube defects: a clinical series of seven cases and their embryological basis. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44(4): 280-287.
29. Tekkok I. Triple neural tube defect? -cranium bifidum, with rostral and caudal spina bifida- live evidence of multisite closure of neural tube defect in humans. *Childs Nerv Syst* 2005; 21(4): 331-335.
30. Van Allen M, Kalousek D. Evidence of multiple site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993; 47(5): 723-743.
31. Nakatsu T, Uwabe C. Neural tube closure in humans start of multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol (Berl)* 2000; 201(6): 455-466.
32. Martínez M, Urioste M, Bermejo E, Sanchis A, Rodríguez E. Epidemiological analysis of multi-site closure failure of neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1996; 66(1): 64-68.
33. Hernández C. (1989). *Manual de Neuroembriología*. Ediciones ULA, Mérida.
34. Carlson B. (2014). *Embriología Humana y Biología del desarrollo*. 5ª Edic. Edit. Elsevier Saunders, Barcelona.
35. Pacheco S, Braga C. Effect of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects. *Rev Saude Publica* 2009; 43:565-571.
36. Vadusevan H, Lucas C, Villanueva J, Theodosopoulos P, Raleigh D. Genetic events and signaling mechanisms underlying Schwann cell fate in development and cancer. *Neurosurgery* 2021; 88(2): 234-245. Doi: 10.1093/neuros/nyaa455.
37. Vargas P, Mergudich T, Martinovic C, Córdova V, Valdés R, Luna D et al. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Río, Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2020; 85(4): 358 – 365.
38. Stemple D, Anderson D. Isolation of stem cell for neurons and glia from the mammalian neural crest. *Cell* 1992; 71(6): 973-985.
39. Anderson D. Molecular control of cell fate in the neural crest: the sympathoadrenal. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 129-158.
40. Hatten M. The role of migration in CNS neuronal development. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3(1): 38-44.
41. Etchevers H, Dupin E, Le Douarin N. The diverse neural crest. From embryology to human pathology. *Development* 2019; 146: dev169821

Doi: 10.1242/dev.169821

42. Mulkey S, du Plessis A. Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome. *Pediatric Research* 2019; 85: 120-126. Doi.org/10.1038/s41390-018-0155-0
43. Dady A, Havis E, Escriou V, Catala M, Duband J. Junctional neurulation. A unique developmental program shaping a discrete region of the spinal cord highly susceptible to neural tube defects. *J Neurosci* 2014; 34(39): 13208–13221.
44. Dhawan V, Kapoor K, Singh B, Kochhar S, Sehgal A, Dada R. Split notochord syndrome. A rare variant. *J Pediatr Neurosci* 2017; 12(2): 177–179.
45. Schmidt C, Voin V, Iwanaga J, Alonso F, Oskouian R, Topale N et al. Junctional neural tube defect in a newborn. Report of a fourth case. *Childs Nerv Syst* 2017; 33(5): 873–875.
46. Copp A, Greene M. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat Rev Genet* 2003; 4(10): 784-793.
47. Lai H, Seal R, Johnson J. Making sense out of spinal cord somatosensory development. *Development* 2016; 143(19): 3434-3448.
48. Yamada T, Placzek M. Control of cell pattern in the development nervous system. Polarizing activity of the floor plate and notochord. *Cell* 1991; 64(3): 635-647.
49. Wichterle H, Lieberam I, Porter J, Hessell T. Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. *Cell* 2002; 110(3): 385-397.
50. Brüstle O, Jones K, Learish R, Karram K, Choudary K, Wiestler O et al. Embryonic stem cell derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 1999; 285(5428): 754-756.
51. Sadler T. (2015). *Langman Embriología médica*. 12a Edic. Edit. Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
52. Copp A, Greene N. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol* 2010; 220(2):217-230.
53. Greene N, Copp A. Development of the vertebrate central nervous system: formation of the neural tube. *Prenat Diagn* 2009; 29(4): 303-311.
54. Saitsu H, Yamada S, Uwabe C, Ishibashi M, Shiota K. Development of the posterior neural tube in human embryos. *Anat Embryol (Berl)* 2004; 209(2):107-117.
55. Franco S, Müller U. Shaping our minds: stem and progenitor cell diversity en the mammalian neocórtex. *Neuron* 2013; 77(1): 19-34.
56. Oh S, Huang X. Shh and Gli 3 activities are required for timely generation of motor neuron progenitors. *Dev Biol* 2009; 331(2): 261-269.
57. Kennedy T, Serafini T. Netrins are diffusible chemotrophic factors for commissural axons in the embryonic spinal cord. *Cell* 1994; 78(3): 425-435.
58. Comer J, Álvarez, Butler S, Kaltschmidt J. Commisural axon guidance en the developing spinal cord:

from Cajal to the present day. *Neuron Dev* 2019; <https://doi.org/10.1186/s13064-019-0133-1>

59. Vilovic K, Ilijic E. Cell death in developing human spinal cord. *Anat Embryol* 2006; 211(1): 1-9.

60. Kibar Z, Capra V, Gros P. Toward understanding the genetic basis of neural tube defects. *Clin Genet* 2007; 71(4): 295-310.

61. Gouti M, Metzis V, Briscoe J. The route to spinal cord cell types: a tale of signals and switches. *Trends Genet* 2015; 31(6): 282-289.

62. Rutener S, Ibrahim M, Rasbaul C. Congenital spine and spinal cord malformations. *Am J Roetgen* 2010; 194(3 Suppl): S26-S37.

63. Logan G, Wright M, Kubicki A, Maricich S. Notch pathway signaling in the skin antagonizes Merkel cell development. *Develop Biol* 2018; 434(2): 207-214.

64. Matuzelski E, Bunt J, Jarkins D, Lim J, Gronostajski R, Richards L, et al. Transcriptional regulation of Nfix by NFIB drives astrocytic maturation within the developing spinal cord. *Dev Biol* 2017; 432(2): 286-297.

65. Briscoe J, Small S. Morphogen rules: design principles of gradient-mediated embryo patterning. *Development* 2015; 142(23): 3996-4009.

66. De Castro S, Hirst C, Savery D, Rolo A, Lickert H, Andersen B, Copp A, Greene N. Neural tube closure depends

on expression of Grainyhead-like 3 in multiple tissues. *Develop Biology* 2018; 435(2): 130-137.

**CORRESPONDENCIA**

Jesús Manuel Rodríguez Ramírez.  
Dirección: Edificio Ciencias Básicas I, Plaza San Lorenzo, San José del Ávila, Caracas, Venezuela. Teléfono: (0416) 6225698. Dirección de correo electrónico: drjmrodriguezr@yahoo.es